VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com

Renner & Prins (1959)

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Voacanga-Alkaloide III[1]. Voacristin: Identität mit Voacangarin und Abbau zu Iboxygain und Ibogain

Voacristin (I)[1a] vom Smp. 112–114°C, das aus Äther in einer Modifikation vom Smp. 163–165°C erhalten werden konnte, besitzt auf Grund neuer Analysen die Formel $C_{22}H_{28}N_2O_4$, zwei Methoxylgruppen und eine C-Methylgruppe, aber keine C-Äthylgruppe. Aus dem Vergleich der Konstanten des Voacristins und Voacangarins[2] sowie aus der Identität ihrer Spektren[3] geht hervor, dass es sich bei beiden um denselben Stoff handelt. Acetylierung liefert O-Acetylvoacristin, Smp. 191–193°C, $[\alpha]_D^{28} = -27°$ ($CHCl_3$).

Durch alkalische Verseifung entsteht aus (I) die Voacristinsäure (II), die in saurem Milieu beim Erwärmen zu Iboxygain (III)[5], Smp. 234–236°C, $[\alpha]_D^{28} = -7°$ ($CHCl_3$), $-10{,}5°$ (EtOH), dekarboxyliert. Mit Diazomethan wird aus (II) wieder (I) erhalten. Mit Tosylchlorid-Pyridin bei Raumtemperatur entsteht aus (III) ein quartäres Tosylat (IV), Smp. 267–268°C, $[\alpha]_D^{24} = -32°$ (EtOH), das mit dem in der Literatur als Derivat des Pyrrolidins formulierten[2,5] Salz identisch ist.

Die im quart. Tosylat (IV) nachgewiesene C-Methylgruppe gehört dem Kation an und nicht dem Tosylation, da bei der Oxydation der *p*-Toluolsulfosäure nur etwa 11% ihrer C-Methylgruppe erfasst werden (ber. CH_3 8,71; gef. 0,91%)[6].

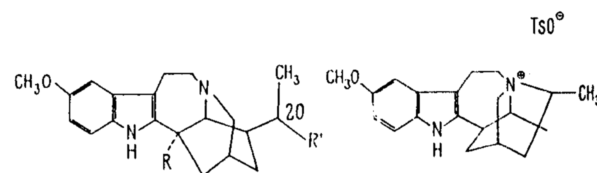
Behandlung des quart. Tosylats (IV) mit Basen führt zu einem Gemisch von gesättigten und ungesättigten tertiären Aminen. Die Natur der gesättigten Komponente ist abhängig von der Art der verwendeten Base: beim Erwärmen von (IV) mit wässeriger Natronlauge entsteht Iboxygain (III), mit Natriumäthylat in Äthanol aber eine Substanz (V), Smp. 194–196°C, $[\alpha]_D^{26} = -16{,}3°$ (EtOH), die eine Äthoxylgruppe enthält und die auf Grund des Vergleiches der Konstanten und IR.-Spektren mit dem «γ-Isomeren»[2] identisch ist. Wir vermuten, dass in (V) der Iboxygain-Äthyläther vorliegt.

Von den aus (IV) mit Natronlauge oder Natriumäthylat gebildeten ungesättigten tertiären Aminen konnte durch Craig-Verteilung das Dehydroibogain (VI), Smp. 155–156°C, $[\alpha]_D^{23} = -80{,}3°$ (EtOH), rein erhalten werden. Es enthält 0,45 C-Methylgruppen[7], aber keine C-Äthylgruppe. Dehydroibogain ist seinem Verhalten nach dem Ibogain sehr ähnlich. Auch die Spektren beider Stoffe sind nahezu identisch; immerhin treten im IR.-Spektrum von (VI) Banden auf bei 6,12(sh), 10,0 und 11,1 (verstärkt) (in KBr), sowie bei 6,12(sh), 10,0 und 11,0 μ (in CH_2Cl_2), die auf das Vorliegen einer Vinylgruppe hinweisen[8]. In der Tat liess sich (VI) glatt zu Ibogain (VII) hydrieren.

Wurde das Gemisch der aus (IV) erhaltenen Methine zuerst hydriert und anschliessend chromatographiert, so fand man neben dem aus (VI) hervorgegangenen Ibogain (VII) noch eine mit diesem isomere Base (VIII), Smp. 119–121°C, $[\alpha]_D^{23} = +95°$ (EtOH).

Bei dem mit Natrium in Äthanol durchgeführten Abbau[2] des quart. Tosylates (IV) konnten weder Ibogain noch das «α-Isomere» von uns nachgewiesen werden. Hauptprodukt war das schwach basische «β-Isomere», Smp. 185–187°C, $[\alpha]_D^{26} = -114°$ (EtOH), dessen IR.-Spektrum mit dem publizierten übereinstimmt. Als Nebenprodukte wurden die Substanzen (V) und (VI) erhalten.

Die UV.-Spektren der Substanzen (I)–(VIII) mit ihren Maxima bei 220–228, 275–284, 296 und 308 (sh) mμ deuten alle auf das Vorliegen des 5-Methoxyindol-chromophors.



I Voacristin, R = $COOCH_3$, R' = OH;
II Voacristinsäure, R = COOH, R' = OH;
III Iboxygain, R = H, R' = OH;
V R = H, R' = OC_2H_5;
VII Ibogain, $R = R'$ = H.

IV

Aus obigen Befunden muss gefolgert werden, dass die für Voacangarin vorgeschlagene Struktur[2] der Revision bedarf. Die beim Abbau des Iboxygains gemachten Beobachtungen sind mit der von GOUTAREL *et al.*[4] vorgeschlagenen Struktur (III) dieses Stoffes verträglich, sofern man annimmt, dass das quart. Tosylat (IV) ein Derivat des Azetidins und nicht des Pyrrolidins ist. Für eine Azetidinstruktur sprechen u. a. die stereoelektronischen Verhältnisse in (III), die für einen intramolekularen Ringschluss geradezu ideal sind, sowie auch die Tendenz von (IV), mit nukleophilen Agenzien unter Ringöffnung gesättigte Derivate wie (III) und (V) zu liefern. Über weitere Versuche zur Klärung der Lage[9] der Hydroxylfunktion des Iboxygains und des Voacristins hoffen wir später berichten zu können.

[1a] I. Mitt. U. RENNER, Exper. *13*, 468 (1957); b) 2. Mitt. U. R. *15*, 185 (1959).

[2] D. STAUFFACHER und E. SEEBECK, Helv. chim. Acta *41*, 169 (1958).

[3] Vgl. auch N. NEUSS, *Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids*, 3rd ed. (Eli Lilly & Co., Indianapolis 1959), Nos. 90 und 93.

[4] Mittel aus 6 Bestimmungen.

[5] R. GOUTAREL, F. PERCHERON und M. M. JANOT, C. R. Acad. Sci., Paris *246*, 279 (1958).

[6] Über das Verhalten von an Aromaten gebundenen Methylgruppen vgl. z. B. PREGL-ROTH, *Quantitative organische Mikroanalyse*, 7. Aufl. (Springer-Verlag, Wien 1958), S. 203; und M. JUREČEK, M. SOUČEK und F. RENGER, Z. analyt. Chem. *165*, 109 (1959).

[7] Die vergleichsweise durchgeführte Oxydation des Chinins gab 0,2–0,25(C)CH_3.

[8] L. J. BELLAMY, *Ultrarot-Spektren und chemische Konstitution* (Steinkopff Verlag, Darmstadt 1955), S. 40.

[9] Die 20-Stellung der Hydroxylgruppe (wie in III) stünde im Einklang mit den kürzlich von E. WENKERT, Exper. *15*, 165 (1959), entwickelten Vorstellungen über die Biogenese dieser Alkaloidklasse.

Tabelle der Analysen in %

Präparat		C	H	N	O	S	O-Methyl	C-Methyl	C-Äthyl	Acetyl
I	ber.	68,72	7,34	7,29			16,14	3,91		
$C_{22}H_{28}N_2O_4$ . . .	gef.	68,85	7,37	7,55			15,28	3,63	negativ	
I-Acetylderivat .	ber.	67,58	7,09	6,57	18,76			(2) 7,04		10,10
$C_{24}H_{30}N_2O_5$ . . .	gef.	67,53	7,08	6,50	18,61			7,16		10,40
III	ber.	73,59	8,03	8,58	9,81		9,50	4,60		
$C_{20}H_{26}N_2O_2$ . . .	gef.	73,38	8,07	8,58	9,58		9,77	3,22 4,72	negativ	
IV	ber.	67,47	6,71	5,83		6,67		3,12		
$C_{27}H_{32}N_2O_4S$ . .	gef.	67,69	6,79	5,73		6,43		2,30±0,2[4]	negativ	
V	ber.	74,54	8,53	7,90			(2)17,50	(2) 8,46		
$C_{22}H_{30}N_2O_2$ . . .	gef.	73,82	8,29	7,85			17,17 (O-Alk als O-Me)	8,23	negativ	
VI	ber.	77,88	7,84	9,08				4,86		
$C_{20}H_{24}N_2O$ . . .	gef.	77,75	7,91	9,16				2,2	negativ	
VIII	ber.	77,38	8,44	9,03	5,15			4,83		
$C_{20}H_{26}N_2O$ . . .	gef.	77,34	8,55	9,07	5,31			4,47	positiv	
»β-Isomeres« . .	ber.	77,38	8,44	9,03			9,98	4,84		
$C_{20}H_{26}N_2O$ . . .	gef.	77,42	8,51	9,03			10,24	1,87	negativ	

Den Herren Dr. E. Girod, Dr. H. Wagner und ihren Mitarbeitern danken wir für die Spektren und die Mikroanalysen.

U. Renner und D. A. Prins

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel, 25. September 1959.

Summary

Voacristine is identical with voacangarine. Its degradation products include iboxygaine and ibogaine. Structures for iboxygaine and its internal quaternary tosylate salt are briefly discussed.

Free Amino Acids of the Hemolymph of *Anacridium aegyptium* L. (Orthoptera)

In *Schistocerca gregaria* Forsk. the tegument of the brown hoppers contains a redox pigment, insectorubin, which is present in very small quantities in the green ones (Goodwin[1]). The same pigment is mainly responsible for the colour of the nymphs of the grasshopper *Anacridium aegyptium* L. (Colombo, Franco, and Moccellin[2]). In *A. aegyptium* the ground colour appears to be genetically determined[2], in the locust *S. gregaria* the pigmentation is related to the phase of which the determinism is rather complex (Hunter-Jones[3]).

Locust insectorubin is indistinguishable from the brown pigment of the eye of *Drosophila melanogaster* (wild type) and *Ephestia kühniella* (Goodwin and Srisukh[4]), in which it is formed from tryptophan (Beadle[5]). However the locust insectoburin contains, according to Goodwin and Srisukh[4], a pyrrole nucleus and tryptophan may be not the only precursor.

The aim of our work was to discover: (a) if there are any significant differences between green and brown hoppers of *A. aegyptium* in the free amino acids of the blood; (b) if tryptophan supplied to 4th instar hoppers has any effects on pigments of next instar and on the free amino acids content in the hemolymph.

The blood of insects contains large quantity of free amino acids: in Orthoptera the only quantitative determination, so far as we know, has been made by Duchâteau, Florkin, and Sarlet[6]. They analysed the free amino acids of the blood of 5th instar hoppers of *Locusta migratoria migratorioides* R. F., by the microbiological method.

Material and Methods. The blood was taken from brown and green 5th instar hoppers, from male and female adults, and from hoppers supplied with tryptophan, of *Anacridium aegyptium* L. of a laboratory strain kept at 28–30°C at moderate crowding and fed with privet.

Tryptophan was given to a group of 4th instar brown hoppers for 7 days through the privet leaves wetted with a 0·2% solution of tryptophan in diluted ethanol and allowed to dry.

Blood was collected by cutting off the hind leg. At least 6 animals were used for each group in order to get 0·5–1·0 ml of fluid.

The free amino acids from deproteinized blood were determined by the use of the fluorodinitrobenzene (FDNB) method of Sanger[7] and the paper chromatographic system of Levy[8]. The ether-soluble 2,4-dinitro-

[1] T. W. Goodwin, Biochem. J. *47*, 554 (1950).

[2] G. Colombo, P. Franco, and E. Moccellin, Boll. Zool. Turin *22*, 309 (1955).

[3] Ph. Hunter-Jones, Anti-Locust Bull. no. 29 (1958).

[4] T. W. Goodwin and S. Srisukh, Biochem. J. *47*, 549 (1950).

[5] G. W. Beadle, Chem. Rev. *37*, 15 (1945).

[6] Gh. Duchâteau, M. Florkin, and H. Sarlet, Arch. int. Physiol. Biochem. *60*, 539 (1952).

[7] F. Sanger, Biochem. J. *39*, 507 (1945).

[8] A. L. Levy, Nature *174*, 126 (1954).